

<http://www.chinaphar.com/1671-4083/23/1127.htm>

Wang Mian-Ying, Brett J West, C Jarakae Jensen, Diane Nowicki, Su Chen, Afa K Palu, Gary Anderson.

Morinda citrifolia (Noni): A literature review and recent advances in Noni research

Acta Pharmacol Sin. 2002 Dec;23(12):1127-41.

University of Illinois College of medicine, Department of Pathology, 1601 Parkview Avenue, Rockford, IL 61107, USA; Department of R & D, Morinda Inc, Provo, Utah 84606, USA

KEY WORDS Morinda citrifolia L; Noni; proxeronine; xeronine; cancer prevention, antioxidants; selective COX-2 inhibitor; Yin & Yang

ABSTRACT

Morinda citrifolia L (Noni) is gedurende meer dan 2000 jaar door Polynesiërs in volksremedies gebruikt, en er wordt geschreven dat het een grote reeks therapeutische effecten heeft, waaronder antibacteriële, antivirale, antimycotische, antitumor, anthelmintische, analgetische, hypotensieve, anti-inflammatoire, en immuunverhogende effecten. Teneinde de voedings- en geneeskrachtige waarde van de Noniplant te onthullen, en om wetenschappelijk bewijs dat de claim van de Polynesiërs ondersteunt samen te vatten, wordt hieronder een literatuuroverzicht en recente vorderingen bij het Noni-onderzoek gegeven.

INLEIDING

Kruiden- en natuurlijke producten van de volksgeneeskunde zijn eeuwenlang gebruikt in elke cultuur over de hele wereld. Wetenschappers en medische professionals hebben toegenomen belangstelling op dit gebied getoond naarmate ze de ware gezondheidsvoordelen van deze remedies inzien. "Laat voedsel uw medicijn zijn en laat medicijn uw voedsel zijn" werd geadviseerd door de vader der geneeskunde, Hippocrates, meer dan twee millennia geleden. Het is tegenwoordig nog steeds waar dat "u bent wat u eet". Volksgeneeskunde in verschillende culturen heeft een lange geschiedenis van voorouders die primitieve geneesmiddelen creëerden gedurende hun gevechten tegen natuurlijk calamiteit en ziekte. Thee is een van de eerste Chinese kruiden genoemd in de klassieke literatuur. Thee vond vermoedelijk haar oorsprong in China, en er werd ongeveer 4700 jaar geleden door een groot kruidkundige, Shen Nong, bij het proeven van onbekende kruiden om planten te vinden met geneeskrachtige waarde, ontdekt dat het een antidotum is voor giftige kruiden. Hij staat over het algemeen in China bekend als de 'God van de Landbouw' vanwege zijn grote prestaties als zowel pionier als leider in het uitoefenen van een boerenbedrijf. Zijn bevindingen werden in de Dong-Han dynastie (25-220 AD) bijeengebracht in een boek genaamd 'Shen Nong's Kruiden', dat tegenwoordig nog steeds een klassiek kruidenboek is. Terwijl ze naar voedsel zochten,

ontdekten de mensen uit de oudheid dat sommige voedingsmiddelen specifieke eigenschappen hadden om bepaalde ziekten te verlichten of elimineren en een goede gezondheid te handhaven. Het was het begin van de kruidengeneeskunde. (1) Hetzelfde verhaal vond plaats in Polynesië. Onder de geneeskrachtige planten ontdekt door de voorouders van Polynesiërs, is *Morinda citrifolia* L (Noni) een van de traditionele volksgeneeskundige planten die gedurende meer dan 2000 jaar in Polynesië is gebruikt. (2) Men heeft geschreven dat het een groot scala aan therapeutische en nutritionele waarde heeft. (3)

LITERATUUROVERZICHT EN RECENTE VORDERINGEN IN NONI-ONDERZOEK

Een eetbare en geneeskrachtige tropische plant - *Morinda citrifolia* L (Noni)

Men gelooft dat de voorouders van Polynesiërs veel planten met hen, als voedsel en medicijn, hebben meegebracht, toen ze 2000 jaar geleden van Zuidoost Azië migreerden. (4) Van de 12 meest algemeen voorkomende geneeskrachtige planten die ze meebrachten, was Noni de op een na populairste plant die in kruidenremedies werd gebruikt om diverse gewone ziekten te behandelen en een algehele gezondheid te handhaven. (5) Noni is de gewone naam voor *Morinda citrifolia* L en wordt ook Indian Mulberry, Ba Ji Tian, Nono of Nonu, Cheese Fruit, en Nhau genoemd in diverse culturen over de wereld. Er is geschreven dat het een groot scala gezondheidsvoordelen heeft voor kanker, infectie, artritis, diabetes, astma, hypertensie en pijn. (6) De Polynesiërs benutten de hele Noniplant in hun geneeskrachtige remedies en kleurstof voor enige van hun traditionele kleding. De wortels, stammen, schors, bladeren, bloemen en vruchten van de Noniplant zijn allemaal betrokken bij diverse combinaties in bijna 40 bekende en opgetekende kruidenremedies. (7) Bovendien werden de wortels gebruikt om een gele of rode kleurstof te produceren voor tapakleding en fala (matten), terwijl de vrucht werd gegeten voor gezondheid en als voedsel. Er zijn talloze Polynesische verhalen van helden en heldinnen die Noni gebruikten om te overleven van hongersnood. Er is een verhaal van Kamapua'a, de varkensgod, die van Pele hield, de vulkaangodin. Hij beschimpde Pele met een lied, "Ik heb de vrouw Noni zien verzamelen /Noni schrapen /Noni fijnstampen." Vermoedelijk verwees het lied naar Pele's ogen die rood werden, en ze werd zo boos dat ze zich met hem in de strijd wierp. Een Tonganmythe vertelt van de god Maui die tot leven gebracht werd door Nonibladeren op zijn lichaam te laten leggen. (8)

Morinda citrifolia fruit heeft een lange gebruiksgeschiedenis als een voedingsmiddel in tropische gebieden over de hele wereld. Geschreven documentatie van de consumptie van deze vrucht als voedingsmiddel gaat vooraf aan de twintigste eeuw. Captain James Cook van de British Navy bemerkte aan het eind van de 18de eeuw dat de vrucht werd gegeten in Tahiti. (9) Een publicatie in Londen uit 1866 verklaarde dat *Morinda citrifolia* fruit als voedsel geconsumeerd werd op de Fiji Eilanden. (10) Latere publicaties beschrijven het gebruik van deze vrucht als een voedingsmiddel over de Eilanden in de Stille Oceaan, Zuidoost Azië,

Australië en India. In Rorotonga "werd de vrucht dikwijls gegeten door de inheemse mensen". (9) Er werd geschreven dat Australische aboriginals 'erg dol' op de vrucht waren. (11) In Samoa was Nonifruit gewoon voedsel, en in Birma werd de vrucht gekookt in kerries of rauw gegeten met zout. (12) In 1943 beschreef Merrill Morinda citrifolia L als een eetbare plant in een technisch handboek van eetbare en giftige planten van de Eilanden in de Stille Oceaan, waarin de bladeren en vruchten konden worden gebruikt als een voedingsmiddel bij noodtoestand. (13) Abbott schreef ook dat Noni gebruikt was als een voedingsmiddel, drank, medicijn en kleurrijke kleurstof. (14) De medicinale geschiedenis en verzamelde studies hebben tegenwoordig de Polynesische claim van de voordelen voor de gezondheid van Noni bevestigd. Men gelooft nu dat de medicinale kennis en farmacopee van de Polynesiërs tamelijk complex is geweest en de moderne wetenschap en medische gemeenschappen beginnen de planten te bestuderen die bijeen gebracht zijn uit deze kennis database.

De Noniplant is een kleine altijd groene boom aangetroffen in open kustgebieden op zeeniveau en woudgebieden tot ongeveer 400 meter boven zeeniveau. De plant wordt dikwijls aangetroffen groeiend langs lavastromen. Zij is te onderscheiden aan haar rechte stam, grote, heldergroene en elipsvormige bladeren, witte buisvormige bloemen, en haar kenmerkende, ovale, 'granaat-achtige' gele vrucht. De vrucht kan in grootte groeien tot 12 cm of meer en heeft een knobbelig oppervlak bedekt door polygonaalvormige delen. De zaden, die driehoekig gevormd zijn en roodachtig bruin, hebben een luchtzak bevestigd aan een kant, die de zaden veerkrachtig maakt. Dit zou voor een deel de breedschalige verspreiding van de plant over de Polynesische eilanden kunnen verklaren. De rijpe Nonivrucht heeft een bedorven smaak en geur. (15) Morinda citrifolia L wordt niet beschouwd risico te lopen in het wild.

Medicinaal gebruik van de Noniplant

De Polynesiërs maakten in diverse combinaties gebruik van de hele Noniplant voor kruidenremedies. Er is veel vraag naar het vruchtensap in de alternatieve geneeskunde voor verschillende soorten ziekten zoals artritis, diabetes, verhoogde bloeddruk, spierlijden en pijnen, menstruatieproblemen, hoofdpijnen, hartziekte, AIDS, kanker, maagzweren, verstuingen, mentale depressie, seniliteit, zwakke spijsvertering, atherosclerose, bloedvatproblemen, en geneesmiddelenverslaving. Wetenschappelijk bewijs van de voordelen van het Nonivruchtensap wordt beperkt maar er is enig casuïstisch bewijs voor succesvolle behandeling van verkoudheden en influenza. (16) Allen beschreef enige informatie omtrent de ethnobotanische eigenschappen van Noni. Hij zei dat de vrucht wordt gebruikt als blokkade-opheffer en menstruatie opwekkend middel. Dit is een van de vroegste artikelen omtrent de geneeskrachtige voordelen van Noni. (17) Isabel Abbott, een voormalig botanisch scheikundige aan de University of Hawaiï, stelde dat, "Mensen gek zijn over deze plant. Ze gebruiken het voor diabetes, verhoogde bloeddruk, kanker, en veel andere ziekten". (18) Bushnell schreef dat Noni een traditionele remedie was die gebruikt werd om gebroken beenderen te behandelen, diepe snijwonden,

kneuzingen, zweren en wonden. (19) Mortan gaf talrijke literatuurverwijzingen voor medicinale gebruiken van Noni. (21) Bovendien wordt er geschreven dat Polynesiërs Noni met succes hebben gebruikt om borstkanker en oogproblemen te behandelen. Joseph Betz, een onderzoekschemicus in de Division of Natural Products van de FDA, Center for Food Safety and Applied Nutrition, stelde dat "Morinda citrifolia op een aantal biologische activiteiten is getest in dier- en antimicrobiële studies." Hij schrijft dat het gedroogde fruit stimulerende werking heeft op gladspierweefsel en histaminerge effecten. (120)

Hoofdbestanddelen

Er zijn een aantal hoofdbestanddelen geïdentificeerd in de Noniplant zoals scopoletine, octanoïnezuur? [octoanoic acid], kalium, vitamine C, terpenoïden, alkaloiden, anthraquinonen (zoals nordamnacanthal, morindone, rubiadin[e] en rubiadin-1-methyl ether, anthraquinone glycoside), beta-sitosterol, caroteen, vitamine A, flavonglycosiden, linoleenzuur, Alizarine, aminozuren, acubine, L-asperuloside, caproic acid, caprylic acid [caprylzuur], ursolic acid, rutine, en een hypothetisch proxeronine. (21-32)

Een onderzoeksgroep geleid door Chi-Tang Ho aan de Rutgers University in de VS zoekt naar novel verbindingen in de Noniplant. Ze hebben met succes verschillende nieuwe flavanolglycosiden, een iridoid glycoside van de Nonibloederen, een trisacharide vetzuurester, rutine en een asperulosidinezuur uit de vrucht geïdentificeerd. Men heeft aangetoond dat twee novel glycosiden en een nieuwe ongebruikelijk iridoïde genaamd citrifolinoside een inhiberend effect hebben op AP-1 transactivatie en celtransformatie in de epidermale JB6 cellijn van de muis. (33-38) James Duke somde 23 verschillende fytochemicals op aangetroffen in Noni evenals 5 vitaminen en 3 mineralen in een gezaghebbend CRC handboek. (39)

Xeroninesysteem

Gepensioneerd biochemicus Ralph Heinicke, stelt dat de Nonivrucht een natuurlijke precursor voor Xeronine bevat die hij Proxeronine noemde. Proxeronine wordt omgezet in de alkaloid Xeronine, in het lichaam door een enzym dat hij Proxeroninase noemt. (32) Zijn hypothese is dat Xeronine in staat is om de moleculaire structuur van eiwitten te wijzigen. Aldus heeft Xeronine een breed scala aan biologische activiteiten. Wanneer een eiwit zoals een enzym, receptor, of signaaloverbrenger niet in de geschikte structuur is, zal het niet juist werken. Xeronine zal een interactie aangaan met het eiwit en het in haar juiste structuur doen vouwen. Het resultaat is een juist functionerende structuur. Wanneer er maar een probleem in de cel ontstaat als gevolg van een probleem van de eiwitstructuur, zou de aanwezigheid van Xeronine heilzaam zijn. Zijn hypothesen verklaren misschien waarom TAHITIAN NONI(R)JUICE (TNJ) kan helpen bij veel gezondheidsproblemen op verschillende manieren. Hij heeft verschillende patenten voor Xeronine verkregen. Hij stelt dat het werkzame ingrediënt in veel van farmacologisch actieve enzymen en in veel van de effectieve folklore geneesmiddelen xeronine is. Dit alkaloid is een cruciale normale

metabolische coregulator. De aandoeningen waarvan hij gelooft dat ze geholpen kunnen worden door Noni omvatten verhoogde bloeddruk, menstruatiekrampen, artritis, maagzweren, verstuikingen, verwondingen, mentale depressie, seniliteit, zwakke spijsvertering, verslaving aan geneesmiddelen, en pijn. "Ik heb veel van mijn leven gewijd aan de studie van deze unieke stof die ik 'Xeronine' heb genoemd. Ik ben overtuigd van de geweldige voordelen die behaald worden door het lichaam van een juiste voorziening van dit materiaal." (40)

Biologische activiteiten van Noni-producten

Antibacteriële werking

Acubin[e], L-asperuloside, en alizarin[e] in de Nonivrucht, evenals enige andere anthraquinone verbindingen in Noniwortels, zijn allemaal bewezen antibacteriële verbindingen. Er is aangetoond dat deze verbindingen infectieuze bacteriestammen bestrijden zoals *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgaii*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, en *Shigella*. Deze antibacteriële elementen binnen Noni zijn verantwoordelijk voor de behandeling van huidinfecties, verkoudheden, koortsen en andere door bacteriën veroorzaakte gezondheidsproblemen. (41) Bushnell schreef omtrent de antibacteriële eigenschappen van sommige planten aangetroffen in Hawaï, waaronder Noni. Hij schreef verder dat Noni traditioneel werd gebruikt om gebroken beenderen, diepe snijwonden, kneuzingen, zweren en wonden te behandelen. Extracten van het rijpe nonifruit vertoonden matige antibacteriële eigenschappen tegen *Ps. aeruginosa*, *M. pyrogenes* en *E. coli*, en er werd ook aangetoond dat ze matige antibacteriële eigenschappen hebben tegen *Salmonella typhosa*, *Salmonella montevideo*, *Salmonella schottmuelleri*, *Shigella paradys*, BH en *Shigella paradys*, III-Z. (19) Leach liet zien dat aceton extracten verkregen van *Cycas circinalis*, *Morinda citrifolia*, *Bridelia penangiana*, *Tridax procumbens*, *Hibiscus tiliaceus*, en *Hypericum papuanum* antibacteriële activiteit vertoonden. Het wijdverspreide medicinale gebruik van deze planten zou suggereren dat ze farmacologisch werkzame stoffen bevatten en er alternatieve extractie- en screeningsmethoden dienen te worden benut om het belangrijkste bioactieve bestanddeel in de planten te vinden met nieuw geneesmiddelontwikkeling als doel. (42) Locher schreef dat geselecteerde planten waaronder *Morinda citrifolia* een gebruiksgeschiedenis hebben in de Polynesische traditionele geneeskunde voor de behandeling van infectieziekten. (43) Deze planten werden onderzocht op antivirale, antimycotische, en antibacteriële activiteit in vitro. Hun studie die gebruik maakte van biologische essays in vitro bevestigde dat sommige van de ethnobotanische rapporten van Hawaïaanse geneeskrachtige planten genezende eigenschappen hebben tegen infectieuze ziekten.

Recentelijk liet Duncan zien dat scopoletine, een gezondheidsbevorderaar in Noni, de werking van *E. coli* inhibeert, die algemeen wordt geassocieerd met recente uitbraken die resulteerden in honderden ernstige infecties en zelfs sterfte. Noni helpt ook [bij] maagzweer d.m.v. inhibitie van de bacterie *H. pylori*. (44)

Antivirale werking

Umezawa en medewerkers ontdekten dat een uit Noniwortels geïsoleerde verbinding genaamd 1-methoxy-2-formyl-3-hydroxyanthraquinone het cytopatische effect van met HIV geïnfecteerde MT-4 cellen, zonder de celgroei te inhiberen. (45)

Anti-tuberculaire effecten.

In het Internationale Chemische Congress van de Pacific Basin Societies Meeting in Honolulu, schreven Saludes en collega's uit de Filippijnen, dat er ontdekt is dat *Noni Mycobacterium tuberculosis* doodt. Een concentratie van extracten uit Nonibladeren doodde 89 procent van de bacteriën in een reageerbuis, bijna net zo effectief als een toonaangevend antituberculose geneesmiddel, Rifampicine, dat een inhibitiecijfer heeft van 97 procent bij dezelfde concentratie. Hoewel er in Polynesië casuïstische verslagen waren van het inheemse gebruik van Noni als een medicijn tegen tuberculose, is dit het eerste verslag dat het antimycobacteriële vermogen laat zien van verbindingen verkregen uit het noni-blad. "Ik hoop dat farmaceutische bedrijven aandacht zullen besteden aan dit onderzoek en de Noniplant onderzoeken als een potentiële bron van geneesmiddelen," zei Saludes in Manilla. (46,47)

Antitumorwerking

In 1992 beschreef Hirazumi, een onderzoeker aan de University of Hawaiï, antikanker werking van het alcoholprecipitaat van Nonivruuchtensap (noni-ppt) op longkanker bij C57 Bl/6 muizen op de 84ste Annual Meeting of American Association for Cancer Research. Er werd aangetoond dat het noni-ppt het leven van muizen met geïmplanteed Lewis longcarcinoom significant tot 75% verlengde vergeleken met de controlegroep. (48) Er werd geconcludeerd dat het noni-ppt de tumorgroei indirect schijnt te onderdrukken door het immuunsysteem te stimuleren. (49) Verbeterde overlevingstijd en curatieve effecten traden op wanneer noni-ppt werd gecombineerd met suboptimale doses van de standaard chemotherapeutische middelen zoals adriamycine (Adria), cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU), en vincristine (VCR), hetgeen belangrijke klinische toepassingen suggereert van noni-ppt als suppletie-middel bij kankerbehandeling. (50) Deze resultaten geven aan dat noni-ppt misschien therapeutische effect van antikanker geneesmiddelen kan verhoogt. Het kan daarom van voordeel zijn voor kankerpatiënten door ze in staat te stellen om lagere doses van antikanker geneesmiddelen te gebruiken om hetzelfde of zelfs betere resultaten te behalen.

Een recente ongepubliceerde studie afgerond door Dr. Wang en medewerkers liet een cytotoxisch effect zien van TNJ op gekweekte leucaemie-cel lijn bij diverse concentratie. De cytotoxiciteit van TNJ op gekweekte kankercellen toonde een dosisafhankelijke manier door het induceren van kankercel necrose bij hoge doses en apoptose bij lagere doses. De synergistische effecten van TNJ met bekende antikanker geneesmiddelen zijn aangetroffen. Bij een suboptimale dosis, konden zowel prednisolon als TNJ apoptose induceren. Wanneer de dosis van prednisolon constant werd gehouden, en de dosis van TNJ toegenomen, namen apoptotische cellen significant toe. Daarom is TNJ in staat de effectiviteit van

antikankergeneesmiddelen zoals prednisolon te verhogen. Terwijl een enkelvoudige dosis van Taxol een lager percentage apoptose bij leucaemiecellen induceerde, verhoogde TNJ de frequentie van apoptose naar 100 %. Deze gegevens geven aan dat TNJ in staat is om het therapeutische effect van antikankergeneesmiddelen zoals Taxol te verhogen. Deze bevinding kan betekenisvol zijn voor de combinatie van antikankergeneesmiddelen met TNJ. Het kan iemand in staat stellen om de dosis van synthetische antikanker geneesmiddelen te verlagen, de tolerantie van patiënten op toxiciteit van antikanker te verhogen, en de immuunfunctie te verhogen. Dit creëert een nieuwe methode bij het behandelen van kankerpatiënten.

In 1993 schreven Hiramatsu en collega's in Cancer Letters de effecten van meer dan 500 extracten van tropische planten op de K-Ras-NRK-cellen. Damnacanthal, geïsoleerd uit Noniwortels, is een inhibitor van de Rasfunctie. Men gelooft dat het ras-oncogeen verband houdt met de signaaloverdracht bij verschillende humane kankersoorten zoals long, colon, pancreas en leucaemie. (51)

Hiwasa en cowerkers lieten zien dat beschreven werd dat damnacanthal, een anthraquinone verbinding, geïsoleerd uit de Noniwortel, een krachtige inhibitoire werking heeft tegen tyrosine kinases zoals Lck, Src, Lyn en EGF-receptoren. In deze studie onderzocht hij de effecten van damnacanthal op ultraviolette straling geïnduceerde apoptose bij ultraviolet-resistente humane UVr-1 cellen. Als gevolg daarvan induceerde het ultraviolette licht een gelijktijdige toename bij zowel gefosforyleerde extracellulaire signaalgeruleerde kinases als stressgeactiveerde eiwitkinases. Na voorbehandeling met damnacanthal, was er een stimulerend effect op ultraviolet-geïnduceerde apoptose. (52)

Dong schreef dat twee glycosiden geëxtraheerd uit noni-ppt effectief waren in het inhiberen van celtransformatie geïnduceerd door TPA of EGF in de epidermale JB6-cel lijn van de muis. De inhibitie bleek samen te hangen met de inhibitoire effecten van deze verbindingen de AP-1 activiteit. De verbindingen blokkeerden ook de fosforylering van c-Jun, een substraat van JNK's, hetgeen suggereert dat JNK's een cruciaal doel zijn voor de verbindingen bij het mediëren van de AP-1 activiteit en celtransformatie. (36,53)

Anthelmintische werking

Een ethanolextract van de tere Nonibladeren induceerde binnen een dag verlamming en sterfte van de humane parasitaire nematodeworm, *Ascaris lumbricoides*. (54) Een botanicus via Morton schreef dat Noni in de Filippijnen en Hawaï gebruikt is als een effectief insecticide. (12)

Analgetische werking

Joseph Betz schreef dat de Nonivruchten analgetische en kalmerende werkingen bezitten. (20) Een Frans onderzoeksteam geleid door Younos, testte de analgetische en sederende effecten van extracten van de *Morinda citrifolia* plant. Het extract "vertoonde een significante, dosisgerelateerde, centraal analgetische werking bij de behandelde muizen." Ze stelden dat "deze bevindingen de traditionele analgetische eigenschappen van deze plant bevestigen." De analgetische

effectiviteit van het Noni-extract is 75% zo sterk als morfine, en toch niet verslavend en vrij van bijwerking. (55)

In samenwerking tussen de University of Illinois College of Medicine en Henan Medical University, onderzochten Wang en Fu de analgetische eigenschappen van TNJ in diermodellen. TNJ werd getest op haar analgetische eigenschappen door de 'twisted method' diermodel. De 'twisted method' is een eenvoudige en betrouwbare methode om het analgetische effect van TNJ vast te stellen. Muizen werden verdeeld in vier groepen: controle groep, 5 %, 10 % en 20 % TNJ groepen. TNJ werd toegediend in het drinkwater gedurende tien dagen. De controlegroep werd slechts van drinkwater voorzien. Een chemische stof met de naam antimonium kaliumtartraat werd toegediend per ip hetgeen kronkelingen a.g.v. pijn teweegbrengt. Het aantal kronkelingen binnen de eerste 15 minuten na de injectie wordt opgetekend om de mate van pijn aan te geven. Het aantal kronkelingen werd vergeleken tussen de controle en TNJ-groepen, gebruikmakend van de Student's T-test. Er was een 82,30 %, 74,53 %, en 64,29 afname van het aantal kronkelingen bij de 20%, 10 % en 5% TNJ-groepen, vergeleken met de controlegroep. Duidelijk vertoonde het analgetische effect van TNJ bij muizen een dosisafhankelijk gedrag. De analgetische effecten van elke TNJ-groep zijn statistisch significant vergeleken met die in de controlegroep ($P < 0,01$, respectievelijk). Aanvullend ongepubliceerd onderzoek op het analgetische effect van TNJ is ook onderzocht bij vrouwelijke SD-ratten. Twaalf vrouwelijke SD-ratten werden onderverdeeld in drie groepen, vier in elk: Controle, 20 % placebo, 10 % TNJ, en 20 % TNJ. De dieren werden voorzien van een placebo of TNJ in het drinkwater gedurende zeven dagen. Op de laatste dag werd een hot plate assay verricht op individuele dieren van elke groep. De hot plate assay is een klassieke test om de reactie van het dier op hitte (55°C) te onderzoeken. De reactie van de dieren op de hete plaat omvat twee fasen, acute en blijvende. Het eerste teken van ongemak is dat de rat overeind gaat zitten op zijn achterpoten en zijn twee voorklauwtjes met zijn bek likt. Wanneer de pijn te groot is om te worden verdragen door de achterpootjes, schopt de rat met zijn poten, danst en probeert uit de beker te springen. De tijd van de acute en blijvende fase werd respectievelijk opgetekend. Vergeleken met de placebogroep, was de tolerantietijd in de eerste fase 276 % vertraagd in de 10 % TNJ-groep en 419 % in de 20 % TNJ-groep. De tolerantietijd van de tweede fase werd respectievelijk 162 % vertraagd in de 10 % TNJ-groep en 212 % in de 20 % TNJ-groep. Het is duidelijk dat de gegevens van dit experiment aangeven dat TNJ in staat was de dieren meer pijn deden tolereren. Vergeleken met de placebogroep, was de lengte van de tolerantietijd dosisafhankelijk.

Hypotensieve werking

Dang Van Ho uit Vietnam liet zien dat een totaalextract van de Noniwortels een hypotensief effect heeft. (56) Moorthy en coworkers ontdekten dat een ethanolextract van de Noniwortels de bloeddruk verlaagde in een genarcotiseerde hond. (26) Youngken's onderzoeksteam stelde vast dat een heet water extract van Noniwortels de bloeddruk van een genarcotiseerde hond verlaagde. (57,58) Een Hawaiaanse arts schreef dat

Nonivruuchtensap een diuretisch effect had. (59)

Immunologische werking

Asahina ontdekte dat een alcoholextract van Nonifruit bij diverse concentraties de productie remde van tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa), dat een endogene tumorbevorderaar is. [moet zijn: tumorafbraak bevorderaar] Daarom kan het alcoholextract het tumorbevorderende effect van TNF-alfa inhiberen. (60) Hirazumi ontdekte dat noni-ppt een polysacharide-rijke stof bevat die tumorgroei inhibeerde. Het oefende geen significante cytotoxische effecten uit in geadapteerde kweken van longkankercellen, maar kon peritoneale exudaatcellen activeren om diepgaande toxiciteit te verschaffen wanneer samengekweekt met de tumorcellen. Dit suggereerde de mogelijkheid dat noni-ppt tumorgroei kan onderdrukken d.m.v. activatie van het immuunsysteem van de gastheer. Noni-ppt was ook in staat om de afgifte te stimuleren van verschillende mediators van muise-effectorcellen, waaronder TNF-alfa, interleukine-1 beta (IL-1beta), IL-10, IL-12, interferon-gamma (IFN-gamma) en stikstofoxide (NO). (50) Hokama scheidde rijp nonivruuchtensap in 50 % waterig alcohol en deed fracties bezinken die de BALB/c thymuscellen stimuleerde in de [3H]thymidine analyse. Er wordt gesuggereerd dat inhibitie van Lewis longtumoren bij muizen, ten dele het gevolg kan zijn van de stimulatie van de T-cel immuunreactie. (60)

Wang en medewerker aan de University of Illinois College of Medicine namen waar dat de thymus bij dieren behandeld met TNJ vergroot was. Het natte gewicht van de thymus was 1,7 keer dat van controledieren bij de zevende dag na het drinken van 10 % TNJ in drinkwater. De thymus is een belangrijk immuunorgaan in het lichaam, dat T-cellen voortbrengt, die betrokken zijn bij het verouderingsproces en cellulaire immuunfuncties. TNJ verhoogt misschien de immuunfunctie door de thymusgroei te stimuleren, en aldus anti-aging en antikanker activiteiten beïnvloedend, en mensen tegen andere degeneratieve ziekte beschermend.

Geestelijke gezondheid en verbeterd horen van hoge frequentie

Een kleine humane klinische trial van het effect van TNJ op de auditieve functie en kwaliteit van leven bij de patiënten met verminderde botmineraal dichtheid en auditieve functie is gevoerd in het UIC College of Medicine, Rockford, IL. Deze studie toonde aan dat TNJ een positief voordeel verschafte op geestelijke gezondheid en verbeterd horen van hoge frequentie. De gegevens suggereren dat toegenomen hoeveelheden of uitgebreide duur van TNJ-inname benodigd kan zijn om deze ziekte te beïnvloeden. (61)

Farmacokinetische studie van Noni

Ongepubliceerd onderzoek omtrent de farmacokinetica van Noni werd uitgevoerd aan het UIC laboratorium in Rockford, IL door Dr. Wang. De frequentie van consumptie en de dagelijkse dosis van TNJ zijn de vragen die het vaakst gevraagd worden door Nonisap gebruikers. De farmacokinetica van Noni werd bestudeerd bij vrouwelijke SD-ratten na orale toediening bij een dosis van 1 ml Nonipuree per 100 g lichaamsgewicht. Een bekend hoofdbestanddeel (scopoletine) in Noni werd gekozen als

een marker en in het plasma en in verschillende organen in de tijd gecontroleerd door HPLC-analyse in samenwerking met de R&D-afdeling van Morinda, Inc. De farmacokinetica van scopoletine in Nonipuree werd als volgt berekend: de plasmaconcentratie bereikte een piek bij 2 uur na orale toediening van Noni. Het piekniveau van scopoletine nam af tot 50% in uur. Slechts 12 % en 2 % van de scopoletine bleef bij respectievelijk 12 en 24 uur in het plasma over. De absorptie was snel, met een 50 % piekconcentratie bereikt in slechts 30 minuten. Ten einde een hogere bloedwaarde van scopoletine te handhaven, dient TNJ iedere 2 tot 4 uur te worden ingenomen. Voor algeheel onderhoud van de gezondheid dient TNJ iedere 12 uur te worden gebruikt in 30 ml porties. De resultaten laten zien dat de frequentie van het drinken van TNJ belangrijker is dan de hoeveelheid. De concentratie van scopoletine in diverse organen geeft aan dat Noni ongeveer één uur na toediening geabsorbeerd wordt in verschillende weefsels. De piekconcentratie in verschillende weefsels trad op bij ongeveer 3 uur, met een snelle afname. Het scopoletineniveau in borstweefsel was interessant genoeg relatief hoger dan enig ander weefsel buiten het gastro-intestinale stelsel.

Allergeniciteits- en toxiciteitstesten van TNJ

Morinda Inc, makers van TNJ, sponsorde acute toxicologietests bij ratten om de acute toxiciteit vast te stellen van TNJ. Er werd vijftienduizend mg/kg via 'gavage'. De dieren werden gedurende 14 dagen na de behandeling geobserveerd. Alle dieren overleefden en er werden geen klinische verschijnselen opgemerkt. Er werden na obductie in de organen geen macroscopische verschijnselen van allergische reacties gezien. (63)

De tweede studie betrof vijfenveertig cavia's. De studie bestond uit verschillende testgroepen die diverse vormen en concentraties van TNJ gebruikten met begeleidende negatieve controlegroepen. De testgroepen werden drie keer per week gedurende twee weken geïnduceerd. Na 32 dagen rust werden alle dieren onderzocht op symptomen van allergische reactie geobserveerd. Er werden bij geen enkele van de Nonigroepen van de dieren positieve allergische reacties gezien. (64)

Er werd een orale toxiciteitsstudie van 13 weken bij ratten verricht om de systemische veiligheid van TNJ verder vast te stellen. Tachtig Sprague Dawley ratten werden in vier groepen verdeeld; een controlegroep en drie dosisgroepen. De dagelijkse 'gavage' doses bestonden uit 0,4 ml/kg, 4 ml/kg en 8 ml/kg. De dieren werden geobserveerd op nadelige klinische verschijnselen, voerconsumptie en gewichtstoename. Bovendien werden bloedmonsters getrokken voor hematologie en klinische chemie bij het afsluiten van de studie. Verder er werden selectievere orgaangewichten gemeten en weefselmonsters van 55 organen genomen voor microscopisch onderzoek. Alle groepen vertoonden geen behandelingsgerelateerde verschillen in lichaams- en orgaangewichten, voerconsumptie, klinische onderzoeken, bloedchemie, hematologische metingen en histologisch weefselonderzoek. (65)

Morinda, Inc. sponsorde een tweede orale toxiciteitsstudie van TNJ van 13 weken. Deze studie heeft betrekking op hogere doses dan de voorgaande studie van 13 weken. Er werden drie dosisgroepen in deze studie opgenomen. De geëvalueerde

monsters waren een enkelvoudige sterkte TNJ, een 2,5 keer geconcentreerde TNJ en een 4 keer geconcentreerde TNJ. De geconcentreerde monsters werden gebruikt om een doseringsequivalent van 50 ml/kg lichaamsgewicht en 80 ml/kg lichaamsgewicht te bereiken. Het protocol en metingen voor de tweede studie van 13 weken waren hetzelfde als de eerste. De resultaten van deze studie laten zien dat de No-Observable-Adverse-Effect-Level (NOAEL) boven 20 ml of 4 keer geconcentreerde TNJ/kg/dag was. Dit is equivalent met 80 ml TNJ/kg/dag. In verhouding is deze hoeveelheid 8% van het lichaamsgewicht van het dier.

Er is nog geen bovengrens voor veilige consumptie vastgesteld uit deze studies. De gegevens geven aan dat TNJ veilig kan worden geconsumeerd in hoeveelheden die kenmerkend zijn voor vruchtensap dranken, hoewel de resultaten van deze studie slechts van toepassing zijn op Morinda TNJ. Aanvullende ingrediënten en procesmethoden zijn verschillend voor andere commerciële nonivruuchtensap producten.

Het hoofdingrediënt in TNJ, Nonifruit, is in andere delen van de wereld veilig geconsumeerd gedurende honderden jaren. (6-7,10,66-74) Men heeft laten zien dat TNJ veilig is voor menselijke consumptie d.m.v. extensieve chemische, microbiologische en toxicologische analyse en evaluatie.

Statistisch klinisch onderzoek

Recent rondde Neil Solomon, voormalig Maryland's eerste Secretary of Health and Mental Hygiene, een statistisch klinisch onderzoek af dat een tamelijk nauwkeurig beeld van Noni's medicinale voordelen biedt. Hij heeft boeken omtrent Nonisap geschreven en meer dan 50 dokters en therapeuten bezocht om verschillende aandoeningen te behandelen. Na de resultaten van meer dan 10.000 Nonisap gebruikers te hebben beoordeeld, stelde hij vast dat Noni een reeks effectieve geneeskrachtige eigenschappen heeft die de moderne geneeskunde niet dient te negeren. Zevenenzestig procent van 847 personen met kanker ervoeren aanmerkelijke vermindering van hun symptomen. Eenennegentig procent van de patiënten die Nonisap gebruikten bemerkten een toename in energieniveau's. Tweeënzeventig procent van patiënten met overgewicht raakten gewicht kwijt. Zevenentachtig procent van diegenen die Nonisap dronken voor verhoogde bloeddruk ervoeren een significante daling in bloeddruk. Bijna negentig procent van diegenen met chronische pijn ervoeren een significante afname van pijn. Tachtig procent der lijders aan gewrichtsontsteking rapporteerden een vermindering van artritische symptomen, Tachtig procent der mensen met hartziekte ervoeren een afname van hun symptomen. Drieëntachtig procent der patiënten met Type 1 en 2 diabetes ervoeren een merkbare verandering in hun toestand. Achtennegentig procent van de personen ervoer een verbeterde vertering. Vijfentachtig procent van de personen met allergieën ervoeren een afname in hun symptomen. Zevenenzeventig procent van de personen met depressie ervoeren vermindering van symptomen. Bijwerkingen onder alle deelnemers waren minimaal of niet-bestaand. Hij vatte de gegevens samen en schreef verschillende pamfletten en boeken die zijn bevindingen verklaren. (75-79). Hij gaf aan dat bijna al de gegevens van personen komen die TNJ gebruiken die op de markt wordt gebracht door Morinda, Inc.

KANKERPREVENTIE STUDIE VAN TNJ

"Een medicijn alleen gebruiken wanneer je ziek bent is als het graven van een bron alleen als je dorst hebt - is het niet reeds te laat?" (Chi Po, c 2500 BC). Deze spreuk suggereert dat preventie belangrijker is dan behandeling. (80,81).

Kanker is de tweede leidende doodsoorzaak in de VS. Volgens de American Cancer Society, sterven er in de Verenigde Staten 1500 personen per dag aan kanker. Strijden tegen kanker is een grote taak voor de wetenschappers die op dit terrein bezig zijn. De etiologie van de meeste gevallen van humane kanker blijft onbekend. (82) Blootstelling aan carcinogenen uit het milieu is verantwoordelijk voor meer dan 90 % van de humane kankersoorten. (83) Sigaretten roken is de nummer een hoogrisico omgevingsfactor. (84) Hoewel sommige kankersoorten te voorkomen zijn, is een middel om de meeste kankersoorten te voorkomen niet bekend. Het zoeken van een natuurlijke manier om humane kanker te voorkomen is een urgente taak voor kankerpreventie onderzoekers.

De studies van voedsel, dieet en kanker geven aan dat verandering in leefgewoonten bestaan uit het eten van meer groenten en fruit, en het stoppen met roken de kankerpreventie voordeel zal bieden. "Een nieuw bord" voor Amerika (75 % groenten, 25 % vlees) verscheen op de jaarlijkse conferentie van het American Institute for Cancer Research. (85) Hoewel TNJ een breed scala therapeutische effecten bezit, blijft het kankerpreventieve effect van TNJ onduidelijk. Een nieuwe hypothese is onderzocht: of TNJ nu wel of niet een kankerpreventief effect bezit bij het beginstadium van chemische carcinogenese.

Deze hypothese werd onderzocht door gebruik te maken van twee carcinogene diermodellen en één humane klinische studie van een groep huidige rokers aan de University of Illinois te Chicago, College of Medicine, Rockford, Illinois, VS. De diermodellen bestonden uit de volgende: de DMBA-geïnduceerde zoogdierklier tumorgenese model (86) en een acuut leverletsel model geïnduceerd door een levercarcinogeen, koolstoftetrachloride (CCl₄). (87) Dit zijn klassieke extrinsieke carcinogene modellen. DMBA-geïnduceerde DNA-adduct vorming, naast histologisch onderzoek met licht en elektronenmicroscopie, werd gekozen als een gevoelige biomarker om het preventieve effect te evalueren van TNJ bij het initiatiestadium van 'multiple step' carcinogenese. Bij het carcinogene model van de borstklier was de aandacht op de pathogene veranderingen na DMBA-toediening, om de mechanismen van carcinogenese en DMBA DNA-adductvorming in borstklierweefsel te controleren [monitoren]. In het model van acute leverschade waren de histopathologische veranderingen van leverweefsel en de superoxide anion vrije radicalen (SAR) en lipide hydroperoxide (LPO) niveau's na CCl₄ toediening het aandachtspunt.

Carcinogeen DMBA DNA-adduct vorming werd gebruikt als een marker om te onderzoeken of TNJ in staat is om carcinogeen geïnduceerde DNA-schade te voorkomen. Gebaseerd op wetenschappelijk bewijs, hebben de meeste chemische carcinogenen activatie nodig door onze lichaamsenzymen om te worden getransformeerd in een uiteindelijke vorm die zich

gemakkelijk bindt aan genetisch DNA om DNA-adducts te vormen. (88) Carcinogeen-DNA adductvorming is een belangrijke 'DNA-schade' marker die de mogelijkheid van kankerontwikkeling voorspelt. De meeste wetenschappers zijn het er over eens dat carcinogeengeïnduceerde DNA-adductvorming een vroege cruciale stap is in de multiële stadia van carcinogenese. (89) Carcinogeen-DNA adducts kunnen worden gerepareerd door lichaamsenzymen. De ongerepareerde adducts zullen worden gefixeerd na één celcyclus. (90) De ongerepareerde gefixeerde DNA-schade zal verantwoordelijk zijn voor mutatie en de erop volgende kankerontwikkeling. (91,92) Daarom is het voorkomen van carcinogeen-DNA adductvorming een essentiële stap voor kankerpreventie bij de initiatiestap van carcinogenese. (93) Indien TNJ de vorming van carcinogeengeïnduceerde DNA-adducts kan voorkomen en/of blokkeren, kan het kanker voorkomen bij het initiatiestadium van multiële stadium carcinogenese.

Het kankerpreventieve effect van TNJ bij het initiatiestadium van carcinogenese van de borstklier

Het kankerpreventieve effect van TNJ bij het initiatiestadium van carcinogenese van de borstklier, geïnduceerd door DMBA, werd onderzocht in vrouwelijke Sprague-Dawley (SD) ratten. Het experiment werd gestart op de 35ste postnatale dag met water in een 'age-matched' [qua leeftijd bijpassende] controlegroep, een DMBA-groep, en een 5 % TNJ-groep. DMBA (25 mg/kg) werd toegediend per os op de 50ste postnatale dag in de DMBA- en TNJ-groepen. TNJ werd voortdurend gesuppleerd gedurende nog eens 90 dagen na DMBA-toediening. Alle dieren werden op de 8ste maand na DMBA-toediening geofferd om de pathologische veranderingen in de borstklieren te onderzoeken met lichtmicroscopie. Vergeleken met de controledieren, vertoonde de met DMBA behandelde groep een diversiteit aan laesies, waaronder epitheliale hyperplasie (12,5 %), goedaardige tumoren (25 %), en in situ carcinomas (25 %). Er werden geen goedaardige tumoren of carcinomen aangetroffen in de TNJ-groep, die normale histologie of milde hyperplasie vertoonde. Deze resultaten geven aan dat TNJ misschien borstklierkanker voorkomt bij het initiatiestadium van chemische carcinogenese. (94)

Beschermend effect van TNJ op leverschade geïnduceerd door een levercarcinogeen (CCl4)

In deze studie werd het preventieve effect onderzocht van TNJ op koolstoftetrachloride (CCl4)-geïnduceerde leverschade bij vrouwelijke SD-ratten met lichtmicroscopisch (LM) en elektronenmicroscopisch (EM) onderzoek. Leversecties bij placebo- en TNJ-groepen lieten normale lobulaire architectuur en normale ultrastructuur zien op het LM-niveau. Leversecties bij de placebo+CCl4-groep vertoonde acute leverschade op het LM-niveau: hetgeen focale gevacuoleerde, lipidebevattende of necrotische hepatocyten omvat die centrale aders omgeven en focale ontstekingscellen verspreid door de lobula. Er was een aanzienlijke afname in het aantal gezwollen, lipide bevattende, en apoptotische hepatocyten bij de TNJ+CCl4-groep, vergeleken met de placebo+CCl4. Op het EM-niveau, werden glycogendepletie en lipide druppeltjes in het celplasma waargenomen bij beide CCl4-behandelde groepen. Gezwollen

mitochondriën, disorganisatie van ruw endoplasmatisch reticulum (RER) met verlies aan ribosomen, en overvloedige focale gebieden van glad endoplasmatisch reticulum (SER) waren verspreid door het cytoplasma. Interessant genoeg bevatten Golgi-complexen bij de placebo+CCl4-groep kleine low-density blaasjes met toegenomen elektronendichtheid, en Golgi cisternale stapels waren goed ontwikkeld. Diegenen in de placebo+CCl-groep waren dikwijls gezwollen en verzwakt. (95)

Mechanismestudies van het kankerpreventieve effect van TNJ

Preventie van chemische carcinogeen-DNA-adductvorming. Vrouwelijke SD-ratten werden onderverdeeld in twee groepen van elk zes. De controlegroep werd normaal drinkwater en rattevoer gegeven, ad libitum [naar goedvinden]. De TNJ-groep werd 10 % TNJ in het drinkwater gegeven en rattevoer, ad libitum. Een week later kregen drie dieren uit elke groep intragastricaal 25 mg/kg DMBA dat 5 % dimethylsulfoxide in maïsolie bevat. Alle dieren werden 24 uur later geofferd. DNA werd geïsoleerd uit lever, long, hart en nier. De DNA-adducts werden geanalyseerd met ³²P-postlabeling techniek. Na een week consumptie vertoonde de TNJ-groep een vermindering in zowel het aantal als de waarde van DMBA-DNA-adducts van elk van de vier bestudeerde organen. De kwantitatieve schatting na radioactieve telling gaf aan dat TNJ de hoeveelheid DNA-adductvorming met 80 % verminderde in de nier, 42 % in de lever, 41 % in de long en 26 % in het hart. Zelfs dramatischer experimentele resultaten werden verkregen door gebruik te maken van mannelijke C57 BL-6 muizen. We ontdekten dat TNJ in staat was om de vorming van DMBA-DNA adducts te verminderen met 90 % in de nier, 70 % in de lever, 60 % in het hart, en 50 % in de long. Dit is de eerste bevinding van het kankerpreventieve effect bij het initiatiestadium van carcinogenese door TNJ. (96,97) Deze inleidende gegevens geven aan dat TNJ kanker bij het initiatiestadium van carcinogenese misschien voorkomt.

Antioxidantwerking van TNJ

Teneinde de mechanismen van het kankerpreventieve effect van TNJ te onderzoeken, werd de antioxidantwerking onderzocht. Het is bekend dat oxidatieve schade geïnduceerd door reactieve vrije radicalen betrokken is bij de ontwikkeling van kanker. (98) Epidemiologische studies lieten zien dat het consumeren van groente en fruit vrije radicaalgeïnduceerde oxidatieve schade en de resulterende lipide peroxidatie verminderde en daardoor het risico van kanker vermindert. (99,100). Men gelooft dat groente en fruit de voornaamste bronnen van antioxidanten zijn. (101,102) Noni is een medicinale plant die verschillende gezondheidsaandoeningen op veel verschillende manieren helpt. Er werd als hypothese aangenomen dat de antioxidantwerking van TNJ personen kan beschermen tegen vrije zuurstofradicalen en de resulterende lipide peroxidatie. Teneinde deze hypothese te onderzoeken werd de antioxidantwerking van TNJ geanalyseerd. De studie werd ontworpen om met respectievelijk TNB-assay en LBM-assay te meten hoe goed TNJ superoxide anionradicalen (SAR) weging en lipide peroxiden (LPO) uitdoofde. (103,104) De SAR-wegvangende activiteit werd in vitro onderzocht met tetrazolium nitroblue (TNB) assay. Bij TNB-assay, reduceert SAR TNB in formazan blauw, die absorbeert bij 602 nm. Een SAR-wegvanger, zoals

TNJ, vermindert de absorbeerbaarheid door met SAR te reageren. In deze assay wordt een standaard curve geproduceerd wanneer SAR onder aërobe condities uit NADH worden opgewekt, met fenazine methosulfaat als katalisator. In de LMB-assay oxideert LPO leucomethyleen tot methyleenblauw in de aanwezigheid van hemoglobine. De resulterende blauwe kleur kan spectrofotometrisch bij 660 nm worden gekwantificeerd.

(a) In vitro vertoonde TNJ een dosisafhankelijke inhibitie van zowel LPO als SAR

De SAR-wegvangende werking van TNJ werd vergeleken met die van drie bekende antioxidanten: vitamine C, druivepitpoeder en Pycnogenol bij de dagelijkse dosis per doseerwaarde aanbevolen door US RDA's of aanbevelingen van de producent. Onder de experimentele omstandigheden, werd aangetoond dat de SAR-wegvangende activiteit van TNJ 8 maal die van vitamine C, 1,4 keer die van Pycnogenol, en 1,2 keer die van druivepitpoeder was. Daarom heeft TNJ een groot vermogen om reactieve vrije zuurstofradicalen weg te vangen. (105,106)

b) In een model van acute leverschade geïnduceerd door koolstoftetrachloride

Koolstoftetrachloride is een levercarcinogeen en lipide hydroperoxidatie inductor. Om de antioxidantwerking van TNJ verder in vivo te bevestigen, werd een door koolstoftetrachloride geïnduceerd leverschademodel geselecteerd bij vrouwelijke SD-ratten. Tien procent van TNJ in drinkwater gedurende 12 dagen was in staat om de LPO- en SAR-waarden in de lever tot 20 % en 50 % te verminderen van die welke waargenomen werden in de placebogroep na CCl₄ toediening. Als conclusie kan TNJ de lever beschermen tegen een extrinsieke carcinogene CCl₄-blootstelling. (96,107)

(c) Bij huidige rokers

Sigaret roken is geïmpliceerd bij de pathogenese van emfyseem, ischemische hartziekten en kanker. (108-110) Een serie gezaghebbende rapporten door de U.S. Public Health service en andere internationale wetenschappelijke organisaties heeft overtuigend een oorzakelijk verband gedocumenteerd tussen sigaret roken en kanker bij mannen en vrouwen. (111) Er zijn 48 bekende chemische carcinogenen onder de 4000 in sigaretten ontdekte verbindingen. Zeer recent werd er geschreven dat er 227 mogelijke carcinogenen bestaan in sigaretten. Er werd geschat dat zo'n 1×10^{17} oxidantmoleculen aanwezig zijn in elke trek sigarettenrook. (112) Men weet dat vrije radicalen oxidatieve schade veroorzaken en daaropvolgende lipide peroxidatie, die betrokken zijn bij de pathogenesen van humane ziekten. De inductie van lipide peroxidatie is grotendeels het gevolg van vrije radicaal reacties met meervoudig onverzadigde vetzuren in biologische membranen. De onverzadigde bindingen ondergaan autokatalytische of enzymatische verwerking om schadelijke lipide hydroperoxiden te vormen. De actieve lipide hydroperoxiden worden misschien snel omgezet in aldehyden, zoals malondialdehyde, en alkenalen, zoals 4-hydroxynonenal. Al dezen zijn zeer actief bij het binden van DNA en zijn verantwoordelijk voor belangrijke aangeboren? [indegeneus] celschade. [113,115] Epidemiologische studies hebben laten zien dat het consumeren van groente en fruit vrije radicaalgeïnduceerde oxidatieve schade en lipide peroxidatie bij sigaretrokers verminderen en daardoor kankerrisico's verminderen. (116,117) Men gelooft dat groente en fruit

belangrijke bronnen van antioxidanten zijn. Dientengevolge werd de hypothese opgesteld dat antioxidanten in TNJ misschien personen beschermen tegen sigarettenrook door vrije zuurstofradicalen weg te vangen en lipide peroxiden te doven.

Teneinde deze hypothese te onderzoeken, werd er een dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerde klinische trial van een maand ontworpen om het beschermende effect van TNJ op plasma SAR en LPO te testen bij huidige rokers.

Teneinde deze hypothese te onderzoeken, werd een dubbelblind, gerandomiseerde en placebogecontroleerde klinische trial van één maand ontworpen om het beschermende effect van TNJ op plasma SAR en LPO te testen bij huidige rokers. De proefpersonen werden dagelijks gesuppleerd met 58 ml TNJ (n=38) of een placebo (n=30), tweemaal daags gedurende 30 dagen. De plasma SAR en LPO waarden werden vastgesteld voor en na de trial door respectievelijk TNB- en LPO-assay. Er werd effect waargenomen op plasma SAR ($0,23 \pm 0,15$ versus $0,21 \pm 0,17$ $\mu\text{mol/mL}$) en LPO ($0,58 \pm 0,22$ versus $0,50 \pm 0,21$ $\mu\text{mol/mL}$) bij de placebogroep. De LPO- en SAR-waarden bij de TNJ-groep vertoonden 23 % vermindering ($0,59 \pm 0,21$ $\mu\text{mol/mL}$ versus $0,45 \pm 0,20$ $\mu\text{mol/mL}$, $P=0,06$) en 27 % vermindering ($0,23 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/mL}$ versus $0,17 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/mL}$, $P<0,05$), respectievelijk. Deze resultaten geven aan dat TNJ misschien personen beschermt tegen oxidatieve schade geïnduceerd door tabaksrook. Roken specifieke lipide peroxiden en de verwante ontbonden producten zoals malondialdehyde, geïnduceerde DNA-adducts zullen spoedig worden geanalyseerd.

De gegevens van de in vitro studie, CCl₄-geïnduceerde leverschade model van vrouwelijke SD-ratten, en huidige rokers geven aan dat TNJ een krachtige antioxidant is die reactieve vrije zuurstofradicalen kan wegvangen en lipide hydroperoxiden kan doven en daardoor het risico van kanker verminderen.

Anti-inflammatoire werking

a) Selectieve inhibitie van COX-2 activiteit van TNJ
Toenemend bewijs geeft aan dat COX-2 remmers betrokken kunnen zijn bij borst-, colon- en longkankerontwikkeling. (118-120) De belangstelling voor chemopreventie van kanker met COX-2 remmers is gestimuleerd door epidemiologische waarnemingen dat het gebruik van aspirine en andere niet-steroïde inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) in verband wordt gebracht met de verminderde incidentie van colon- en borstkanker. (121-123) Het hoofddoel van de NSAID-werking is het cyclooxygenase (COX) enzym. (124) Er zijn twee isovormen van COX geïdentificeerd: COX-1, de constitutieve [essentiële] isovorm, en COX-2, de induceerbare vorm van het enzym. (25) COX-2 kan snelle inductie ondergaan als reactie op chemische carcinogenen. (126) Er is gesuggereerd dat COX-2 overexpressie kan leiden tot toegenomen angiogenese en inflammatoire reactie. (127,128) Daarom zou de inhibitie van COX-2 een algeheel kankerpreventief effect kunnen hebben via anti-inflammatoire activiteit en afgenomen angiogenese. In deze studie werd de selectiviteit van de in vitro COX-2 inhibitie van TNJ versus COX-1 onderzocht. De inhibities van TNJ op COX-2 en COX-1 activiteiten werden vergeleken met die van de traditionele NSAID's zoals Aspirine, Indomethacine, en een erkende selectieve COX-2 remmer, Celebrex. (129-131) De COX-1 en COX-2

activiteiten werden vastgesteld gebaseerd op de PGE2-waarden geproduceerd tijdens de incubaties van menselijke plaatjes met geteste verbindingen en/of medium/oplosmiddel met de Amersham ELA assay. (132) De IC50 van TNJ, Aspirine, Indomethacine en Celebrex op COX-1 zijn 5 %, respectievelijk 4,55 µmol/L, 0,01 µmol/L, en 1,4 µmol/L, en die voor COX-2 zijn 3,8 %, respectievelijk 595 µmol/L, 0,4 µmol/L, en 0,47 µmol/L. De gegevens werden geconverteerd in een ratio van IC50 COX-2/COX-1. Het was 0,76 voor TNJ, 119 voor Aspirine, 40 voor Indomethacine, en 0,34 voor Celebrex. Deze resultaten tonen aan dat de selectiviteit van COX-2 remming van TNJ vergelijkbaar is met die van Celebrex. De ontdekking van de selectieve COX-2 remming van TNJ is zeer betekenisvol daar TNJ een natuurlijk vruchtensap is zonder bijwerkingen. Dit is het eerste wetenschappelijke bewijs voor een sterke anti-inflammatoire werking in TNJ, die misschien ook één mechanisme is van kankerpreventie. (133)

b) Anti-inflammatoir van TNJ bij acute leverschade geïnduceerd door CCl4

De anti-inflammatoire werking van TNJ werd waargenomen bij een acuut leverschade model bij vrouwelijke SD-ratten geïnduceerd door CCl4. Een afname van inflammatoire foci en lymfocyten die de centrale venegebieden omgeven werden waargenomen bij 6 uur na CCl4-toediening gedurende twaalf dagen bij met 10 % TNJ in het drinkwater voorbehandelde dieren vergeleken met de CCl4-groep zonder TNJ. (96)

Voortgaande studie

Een pilotstudie bestaande uit 68 huidige rokers werd in het begin van 2000 afgerond. Het klinische deel van de uitgebreide studie werd in juli 2002 afgesloten. Een aanvullende twee honderd en vierenzeventig vrijwilligers werden gerekruteerd, die 30 niet-rokers omvatten. De vrijwilligers werden willekeurig in twee groepen verdeeld: een 29 ml TNJ/dag groep en een 58 ml TNJ, tweemaal per dag groep. Beide groepen volgden hun toegewezen kuur gedurende een maand. Plasma-SAR, plasma-LPO waarden, roken-specifieke DNA-adducts, lipide peroxidegerelateerde DNA-adducts, en malondialdehyde geïnduceerde DNA-adducts in perifere bloedlymfocyten zijn gekozen als biomarkers om DNA-adduct preventie door TNJ te evalueren. De resultaten van deze klinische trial zullen volgend jaar gepubliceerd worden. Sigarettenrook is niet alleen betrokken bij kanker, maar ook betrokken bij longhart- en andere degeneratieve ziekten. Daarom kan het drinken van TNJ heilzaam zijn voor de preventie van hart-, long, en hersenziekten, evenals vertraging van het verouderingsproces, en handhaven van een goede algehele gezondheid.

NONI: YIN & YANG

De Gele Keizer van China (2695-2589 v.Chr.), Huang Di, een klassieke Chinese arts geboren 2200 jaar eerder dan Hippocrates (460-375 v.Chr.), creëerde het principe van Yin & Yang. Hij onderwees "Yin/Yang zijn de weg van Hemel en aarde, het grote principe en ontwerp van alles, de ouders van veranderingen, de wortel en bron van leven en dood, en het paleis van goden. Behandeling van ziekte dient te worden gebaseerd op de wortels van Yin/Yang." De theorie van Yin/Yang geeft aan dat elk voorwerp in het universum bestaat uit twee

tegengestelde aspecten, die in voortdurende wederzijdse restrictie en interactie zijn. De Yin/Yang-theorie is op veel verschillende manieren in de Chinese filosofie gebruikt, (134) vooral op biologische en medische gebieden. Volgens de Traditionele Chinese Geneeskunde (TCM), is het menselijke lichaam een geïntegreerd geheel. Diagnose en behandeling is gegrondvest in het concept van een integraal [geheel] menselijk lichaam, en besloten d.m.v. zorgvuldige identificatie van Yin en Yang gebaseerd op de verschijnselen en symptomen bij een persoon. Een gezond lichaam hangt af van de balans van yin en yang. Wanneer deze twee krachten in balans zijn, of het plaats vindt in een maaltijd, een persoon, of in de natuur, worden harmonie en evenwicht verkregen.

De basale voedingstheorieën van de TCM komen voort door de concepten van Yin/Yang en Qi. Yin/Yang is een gecompliceerd filosofisch concept. Yin vertaalt zich letterlijk als "in de schaduw", en wordt beschouwd donker, de maan, koude en passiviteit te vertegenwoordigen. Yang, "in het zonlicht", aan de andere kant, vertegenwoordigt licht, zon, hitte en activiteit. Yin vertegenwoordigt alle soorten van onvoldoende onderfunctioneren zoals koude, vermoeidheid en algehele zwakte. Yang vertegenwoordigt alle soorten schadelijk overfunctioneren zoals koorts, hyperreactiviteit en rode zwelling (huid). Qi staat bekend als vitale energie die diverse functies van het lichaam vertegenwoordigt. Bloed is een conceptuele term die verwijst naar de materiële basis van Qi of het veelomvattende materiaal dat alle inwendige organen vertegenwoordigt. Daardoor zijn bloed en Qi dikwijls met elkaar verbonden. Bedenk dat dit gebruik van het woord bloed verschillend is van het begrip met bloed zoals het in de moderne geneeskunde wordt gebruikt. (135)

Wanneer juist gebruikt, kan voedsel Yin, Yang, Qi en bloed reguleren. Volgens de TCM heeft elk stuk voedsel haar eigen eigenschap (koel, koud, warm, heet en gewoon [neutraal]). Om dit concept te vereenvoudigen zijn de vijf categorieën ingekort tot drie - koel/koud, warm/heet en gewoon. Koude en koude voedingsmiddelen worden gebruikt om ziekten te behandelen van een hete aard. Hete en warme voedingsmiddelen worden gebruikt bij het behandelen van ziekten met een koude aard. De gewone voedingsmiddelen zoals appel, rijst en melk worden gebruikt bij het behandelen van zowel hete als koude ziekten als algemene tonica. Voedsel in de TCM wordt toegepast op vier manieren: dieet, tonicum, medicijn en onthouding. Voedsel als een dieet betekent dat voedsel de noodzakelijke stoffen verschaft voor leven, groei en gezondheid. Voedsel als een tonicum verwijst naar het gebruik van voedsel om personen te behandelen die algehele zwakte hebben, maar niet een specifieke ziekte, of voor diegenen die herstellen van een kwaal en toegevoegde kracht nodig hebben. Voedsel als medicijn verwijst naar het gebruik van specifieke voedingsmiddelen om onbalansen te corrigeren die geleid hebben tot ziekte-toestanden met bijzondere verschijnselen en symptomen. Tenslotte verwijst voedsel als onthouding naar de praktijk van het vermijden van voedingsmiddelen die een ziekteconditie of onbalans in het lichaam zouden doen verergeren. Bijvoorbeeld: vermijd het eten van hete peper, oude gember, schapenvlees, of alcoholhoudende drank, dat 'vuur' (hitte) in het lichaam produceert, tijdens acute ontsteking, acute conjunctivitis, of

hoge koorts; omdat al deze ziekten gekenmerkt worden door teveel hitte of overmatig Yang. (136)

Volgens de Yin/Yang, vijf elementen, en Zan Fu theorieën, is menselijke gezondheid het gevolg van een Yin/Yang-balans. (137) In elk geval, indien de Yin/Yang-balans wordt ontwricht, harmonie en balans verbroken, zal als gevolg ziekte optreden. Er zijn miljoenen koppelingen van Yin en yang in het menselijke lichaam; ieder element, cel, orgaan en systeem heeft haar koppeling van Yin en Yang. De nettoresultaten van de interactie van deze micro-Yin en yang koppelingen worden gemanifesteerd als macro-Yin en Yang van onze gezondheid. Ze gaan een interactie aan en vormen een dynamische balans om normaal welbevinden te bereiken. De Noniplant zoals andere kruiden werkt als een Yin/Yang regulator van micro-Yin en Yang tot macro-Yin en Yang om ten goede te komen aan veel verschillende gezondheidsproblemen, soms voor twee tegengestelde gezondheidscondities zoals diarree en obstipatie. Als gevolg van beperkte wetenschappelijke gegevens, is de Yin/Yang-theorie misschien de beste manier om de heilzame effecten van de Noniplant te verklaren d.m.v. de regulering van evenwicht tussen Yin en Yang. Daarom kan een eenvoudige plant zoveel dingen doen op zoveel verschillende manieren. Gebaseerd op TCM, is de Noniplant in staat om Qi te tonificeren, hitte en toxines te klaren en het bloed te versterken. De eigenschappen van deze plant zijn zoet, stinkend en neutraal. Noni gaat long, milt, lever en niermeridianen binnen. Daardoor is Noni heilzaam voor veel verschillende gezondheidscondities.

Volgens de TCM is de kwaliteit van de kruiden- en voedingsbestanddelen die in de planten zitten rechtstreeks gerelateerd met de grond waarin ze groeien. De streek, het weer, geografische ligging en andere factoren beïnvloeden wat er in de planten zit doordat ze de bodemgesteldheid beïnvloeden. De tropische Noniplant verbouwd in Tahiti wordt erkend als de beste Noni doordat de lucht schoon is, het water zuiver en de grond rijk aan overvloedige micronutriënten. De eilandengroep bekend als Frans Polynesië (Tahiti) wordt beschouwd als de bron van de fijnste en krachtigste Noni ter wereld. (40)